

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1924 - 1925 — N° 65

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DU CANCER
PAR LE SÉLÉNIUM

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 26 Janvier 1925

PAR

Henri-Pierre-Vincent MICHON

Né à LA ROCHE-sur-YON (Vendée), le 30 Novembre 1898

Examineurs de la Thèse	{	MM. CASSAËT, professeur	Président.
		SABRAZÈS, professeur	Juges.
		MICHELEAU, agrégé	
		DUPÉRIÉ, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE VICTOR CAMBETTE
91, Cours de la Marne, 91
1925



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1924 - 1925 — N° 65

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DU CANCER
PAR LE SÉLÉNIUM

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 26 Janvier 1925

PAR

Henri-Pierre-Vincent MICHON

Né à LA ROCHE-sur-YON (Vendée), le 30 Novembre 1898

Examineurs de la Thèse	{	MM. CASSAËT, professeur	<i>Président.</i>
		SABRAZÈS, professeur	<i>Juges.</i>
		MICHELEAU, agrégé	
		DUPÉRIÉ, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE VICTOR CABBETTE
91, Cours de la Marne, 91
—
1925

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	LAGRANGE.
	BÉGOUIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie...	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants...	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique..	SABRAZES.	Chimie biologique et médicale...	DENIGÈS.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie..	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	W. DUBREULH.
Hygiène.....	AUCHE.	Clinique des maladies des voies urinaires...	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie..	LANDE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales...	ABADIE.
Physique biologique et clin. d'électricité médicale	N.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	MOURE.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	BARTHE.
Botanique et matière médicale...	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie).

CARLES (Thérapeutique et Pharmacologie). — PETGES (Vénéréologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	VILLEMIN.	Médecine générale.....	MICHELEAU.
Histologie.....	LACOSTE.		BONNIN.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Anatomie pathologique.....	MURATET.		PAPIN.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	Chirurgie générale.....	JEANNENEY.
	N.		N.
Physique biologique et médicale.....	RÉCHOU.		N.
Chimie biologique et médicale.....	N.	Obstétrique.....	PÉRY.
	MAURIAC.		FAUGÈRE.
Médecine générale.....	LEURET.	Ophtalmologie.....	TEULIÈRES.
	DUPÉRIÉ.	Oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
	CREYX.	Pharmacie.....	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES ET ENSEIGNEMENTS :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Démonstrations et Préparations pharmaceutiques	LABAT.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Chimie pharmaceutique.....	GOLSE.
Accouchements.....	FAUGÈRE.	Chimie minérale	GOLSE.
Ophtalmologie	GABANNES.	Hygiène appliquée.....	N.
Puériculture	ANDÉRODIAS.		
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes			N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON GRAND-PÈRE
LE DOCTEUR VINCENT FILLON

CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL DÉPARTEMENTAL DE LA ROCHE-SUR-YON
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Que ce modeste travail soit un témoignage
de ma profonde affection filiale, une marque de
mon immense reconnaissance pour tous les sacri-
fices que vous avez acceptés et les tendres encou-
ragements que j'ai toujours trouvé près de vous.*

A MA SŒUR, YVONNE MICHON

PHARMACIEN
EX-INTERNE DES HÔPITAUX

A MA SŒUR MADELEINE
A MES FRÈRES PIERRE ET MAURICE

MEIS ET AMICIS

A MES CAMARADES DES HOPITAUX

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE L'HOTEL - DIEU
DE NANTES

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MICHELEAU

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

*Qui inspira notre thèse et nous aida
de ses précieux conseils.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. PETGES

CHARGÉ DU COURS DE VÉNÉRÉOLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CASSAËT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Cher Maître,

*Nous vous adressons ici nos sentiments
de gratitude pour le grand honneur que vous
nous faites en acceptant la présidence de notre
thèse.*

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales, avant d'aborder notre travail inaugural, c'est pour nous un agréable devoir que d'adresser aux maîtres qui nous ont honoré de leur bienveillance et instruit de leurs leçons l'hommage de notre impérissable gratitude.

Qu'il nous soit tout d'abord permis d'exprimer notre profonde et sincère reconnaissance à nos maîtres de l'Ecole de Plein-Exercice de Nantes; les regrettés Docteurs Poisson et Rivet; le Docteur U. Monnier et le Docteur Sébilleau, sous l'affable direction desquels nous avons appris à nous familiariser avec la Clinique.

La Faculté de Bordeaux nous accueillit ensuite. A tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, nous adressons l'expression de notre gratitude.

Nous tenons tout spécialement à remercier :

M. le Professeur agrégé Micheleau, qui nous accueillit avec tant de bienveillance dans son service et nous guida de ses précieux conseils;

M. le Professeur Rocher, qui nous donna un enseignement si précis et si clair de chirurgie infantile;

M. le Professeur Petges, auprès duquel nous avons puisé notre éducation dermatologique;

M. le Professeur Sabrazès qui nous intéressa à l'Anatomie microscopique;

MM. les Professeurs Chavannaz et Bégouin, dont l'enseignement chirurgical restera toujours profondément gravé dans notre mémoire.

Nous avons été très sensibles à l'accueil toujours bienveillant que nous réserva M. le Professeur Cassaët. Nous n'oublierons pas ses Cliniques si vivantes et pleines d'intérêt. Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en voulant bien accepter la présidence de notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DU CANCER PAR LE SÉLÉNIUM

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Depuis quelques années, la chimiothérapie ou application contre les maladies de produits chimiquement bien définis, généralement préparés par synthèse et habituellement employés seuls, a pris une grande importance dans la thérapeutique. La chimiothérapie du cancer n'a peut-être pas l'importance des autres moyens employés contre ce terrible mal, mais elle a des succès tels à inscrire à son actif qu'on peut en espérer de bien supérieurs dans un avenir qui n'est sans doute pas trop éloigné.

Faut-il admettre que notre ignorance actuelle en ce qui concerne la pathogénie du cancer est pour quelque chose dans notre impuissance à guérir cette affreuse maladie? Car il est bien entendu qu'au fond nous ne savons pas quelle est l'origine du cancer.

Quand je dis cancer, j'entends par là une dégénérescence du tissu épithélial; et j'ajoute, dès maintenant, que dans le présent travail sur le traitement du cancer par le sélénium, je ne peux envisager que les tumeurs cancéreuses d'origine épithéliale.

Comme je viens de le dire, j'ai l'intention d'aborder ici une question de thérapeutique; je n'ai donc pas besoin de m'occuper de diagnostic, ni d'étiologie, ni de pathogénie.

Cependant, un mot sur mes conceptions de la pathogénie du cancer épithélial me semble devoir trouver sa place ici.

Pour moi, la dégénérescence épithéliale est de l'anarchie cellulaire. J'ignore la raison pour laquelle, à un moment donné, la cellule typique devient métatypique d'abord, atypique ensuite. Toujours est-il que le fait de cette transformation est là, qu'il peut être vérifié, et que la cellule atypique, autonome, jeune comme disent certains, obéit à ses lois propres et non à celles qui régissent l'ensemble de l'organisme normal, ce qui est de l'anarchie.

Ma conception de la pathogénie du cancer me fait penser, avant tout, que le meilleur traitement à lui appliquer, à l'heure actuelle, tout au moins, est l'ablation sanglante de la tumeur, la résection aussi large et aussi précoce que possible de la partie malade, en un mot le traitement chirurgical.

Il arrive cependant que le traitement chirurgical soit inapplicable, parce que le malade refuse l'intervention; ou bien inefficace, parce que la tumeur a essaimé des métastases. Parfois, il est même impossible parce que la résection de la partie malade entraîne ipso-facto la mort du patient. Dans ces conditions, nous devons chercher d'autres moyens thérapeutiques et nous sommes conduits à faire usage d'un traitement médical. A dire vrai, le traitement médical a précédé le traitement chirurgical. Ce n'est que devant l'échec presque absolu de la thérapeutique habituelle que la chirurgie a pour ainsi dire entièrement accaparé la cure du cancer épithélial.

Dans ces derniers temps, d'autres méthodes, nées des conquêtes de la physique et de la chimie modernes, prennent de jour en jour par leur efficacité, une importance de plus en plus considérable. L'application des rayons X et postérieurement grâce à la géniale découverte des Curie, l'emploi du radium d'une part, la chimiothérapie, la séro et la vaccinothérapie d'autre part méritent toute notre attention.

C'est ainsi qu'on a essayé, tour à tour et avec plus ou moins de succès, les sérums anti-cancéreux de RICHET et HÉRICOURT, de CHARCOT, de BOREL, de DOYEN; les auto-vaccins de BOREL, d'ADAMKIEWICZ et de BRA. L'opothérapie thyroïdienne ou thymique connut, elle aussi, une vogue très passagère. BOREL, DE COULON et BOEZ ont entrepris l'étude de l'action anti-néoplasique de divers substances qu'ils introduisaient au niveau des tumeurs, par la méthode de l'ionothérapie électrique. LEDOUX-LEBARD recommande fortement l'injection de sulfate de radium autour de la tumeur. D'autres éléments radio-actifs ont été utilisés d'une manière analogue. On a expérimenté surtout le mésothorium et le thorium X. CARNOT et GUILLAUME notamment, ont utilisé le bromure de mésothorium associé au bromure de radium.

Il est juste d'attacher une importance spéciale aux divers travaux chimiothérapiques qui ont été effectués sur la question, et qui ont donné lieu, durant ces dernières années, à des modes de traitement que l'on aurait le plus grand tort de passer actuellement sous silence.

Depuis 1775, on a recommandé d'abord l'arsenic sous différentes formes, puis le cuivre; ensuite, vers 1834, l'iode. Plus tard, ce fut le tour des matières colorantes. « Le cancer, disait-on, n'étant qu'un produit cellulaire, tout ce qui peut arrêter la prolifération de l'élément épithélial doit être légitimement tenté ». Les fixateurs cellulaires viennent en première ligne. Et MOSETIG, en 1883, de préconiser d'abord le trichlorate d'aniline, puis le violet de méthyle. D'autres conseillèrent l'emploi de l'acide osmique, TRIBOULET le bleu de méthylène, SCHOULL, le tripanroth, etc.

Avec THIERSCH on a injecté successivement dans la tumeur, une solution de 1/5.000^e de nitrate d'argent, puis une solution de chlorure de sodium à 1/2.500^e. Il se formait dans les tissus de la tumeur un précipité insoluble de chlorure d'argent : malheureusement, les malades ne résistaient pas longtemps à ce traitement.

L'arsenic est encore employé aujourd'hui, non pas comme spécifique anti-cancéreux, mais en raison de ses propriétés caustiques lorsqu'il est appliqué sur les plaies de nature maligne, et des modifications qu'il imprime aux échanges lorsqu'il est absorbé à l'intérieur. A un certain moment, on espéra que l'arsénobenzol pouvait guérir le cancer; il a bien vite fallu se rendre à l'évidence, les espérances fondées étaient vaines.

A côté de l'arsenic, d'autres caustiques ont été préconisés. Le chlorure de zinc, sous diverses formes, a été le plus employé. Les partisans de la méthode escharotique supposent que la réaction inflammatoire, violente, tend à fermer les voies lymphatiques et provoque la formation d'un cordon sanitaire de tissu phlegmasié, qui encercle la zone d'activité pathologique.

La chimiothérapie moderne du cancer semble poursuivre un autre but. Dans un récent ouvrage sur le cancer, Joseph THOMAS s'exprime ainsi : « La cellule cancéreuse est une cellule jeune, douée d'un pouvoir de prolifération illimité. On est en droit de se demander ce que deviendront, sous l'influence d'un traitement chimiothérapique ou autre, les cellules normales jeunes de l'organisme en état de rénovation incessante, telles que celles de l'épithélium intestinal par exemple. Il faudrait que la substance injectée fut douée d'une affinité exclusive pour la cellule cancéreuse, non pas tant comme cellule jeune que comme cellule de cancer. Sommes-nous à même d'établir une distinction aussi subtile? A quel moment la cellule cancéreuse commence-t-elle à revêtir des caractères de malignité? »

Les recherches pour trouver un produit ayant des affinités particulières pour la cellule cancéreuse ont été effectuées sur différentes substances et notamment sur certains métaux et métalloïdes colloïdaux. WASSERMANN a utilisé le sélénium et le tellure; ISARD s'est servi du soufre; GAUBÉ DU GERS s'est adressé au cuivre; BLAIR-BELL (de Liverpool) préconise le plomb.

Parmi les métalloïdes colloïdaux, le sélénium paraît se distinguer tout spécialement.

C'est en 1911 que WASSERMANN fit connaître les résultats qu'il avait obtenus par l'injection, chez la souris, de séléniat de soude. Au séléniat de soude, WASSERMANN ajouta du tellurate de soude et une autre substance dont il gardait jalousement le secret. Cette substance était uniquement destinée à diminuer la toxicité du séléniat de soude.

En 1912, THIROLOIX et LANCIEU attirèrent l'attention du monde médical sur le sélénium colloïdal. C'est aujourd'hui encore à cette substance qu'on fait appel quand on veut traiter un cancer par le sélénium.

Pendant les années 1912 et 1913, de nombreux cliniciens, surtout français, employèrent le sélénium pour traiter leurs cancéreux. Je citerai particulièrement CADE et GIRARD, BOUGEAUT et GALLIOT, TRINKLER, GALLOUEN et NOEL, BLUMENTHAL, TOUCHE, DELBET, MOCQUOT, HERRENSCHMIDT et MOCK, WALKER, TRAG. La question fit le sujet de la thèse inaugurale de GIRARD (Lyon, 1911-1912) et de Mademoiselle POPOV (Montpellier, 1912-1913).

En 1916, le professeur CARLES fit une importante communication à la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux et rapporta dix cas de cancéreux traités par le sélénium colloïdal. Vers la même époque, mon maître M. le professeur agrégé MICHELEAU se servit à son tour de la médication séléniée et publia les résultats obtenus dans le *Journal de Médecine de Bordeaux*, en 1924. C'est sur les conseils de M. MICHELEAU et sous sa haute direction que j'ai entrepris la présente étude du traitement du cancer par le sélénium colloïdal.

Dans ce travail, le premier chapitre est consacré aux propriétés physiques, chimiques et biologiques du sélénium; dans le second chapitre j'examinerai les résultats obtenus par ce mode de traitement. Le troisième chapitre sera consacré à la critique de la méthode et de ses résultats et je terminerai en établissant quelles conclusions se dégagent de mon étude.

CHAPITRE PREMIER

Propriétés physiques, chimiques et biologiques du Sélénium.

Le Sélénium a été découvert en 1817, par Berzélius qui le retira des boues des chambres de Plomb de Gripsholm.

Contrairement à ce que l'on pensait autrefois, on sait maintenant que le Sélénium est en réalité très répandu dans la nature, mais nulle part il n'existe en grandes quantités.

On le trouve le plus souvent combiné à différents métaux : plomb, argent, cuivre, cobalt, thallium. Il existe en quantités relativement assez grandes, à l'état de séléniure de plomb dans le Harz près de Clausthal. Il entre en combinaisons avec le cuivre et l'argent dans l'eukairite; avec le cuivre, l'argent et le thallium dans la crookésite et la berzélianite. Il existe à l'état de séléniure de potassium dans le duché allemand d'Anhalt-Bernburg; dans le « vitriol fumant » de Krasslitz en Bohême et dans le soufre de l'île Volcano, l'une des îles Lipari. Certaines pyrites en renferment également, d'où la présence fréquente de sélénium dans l'acide sulfurique. De plus nous ferons remarquer avec Hoefer que l'odeur de chou pourri et de raifort se dégageant de différentes plantes de la famille des crucifères pourrait fort bien tenir à la présence de sélénium associé à du soufre.

Sur la préparation du sélénium je serai très bref. Je rappellerai simplement que le plus souvent on part des boues qui s'accumulent dans les chambres de plomb des fabri-

ques d'acide sulfurique. Lavées tout d'abord avec de l'eau, ces boues sont ensuite chauffées au bain-marie et additionnées d'une solution concentrée de cyanure de potassium. On filtre et on additionne le filtratum d'acide chlorhydrique. Le sélénium se dépose en flocons rouges.

Propriétés physiques. — Le sélénium se présente ordinairement sous forme d'une poussière d'un rouge brique. Sa formule est : $\text{Se} = 494,582$.

Contrairement à ce que pensait Berzélius qui croyait avoir découvert un métal nouveau on sait aujourd'hui que le sélénium doit être rangé parmi les métalloïdes. Ce métalloïde n'est point dur; le couteau le raie aisément. Traité par l'eau bouillante il devient mou.

Ses caractéristiques physiques sont les suivantes :

Poids anatomique	78,60
Poids moléculaire	78,60
Point de fusion.....	217°
Point d'ébullition.....	690°
Poids spécifique	4,8

Le sélénium présente plusieurs modifications physiques:

1° Le sélénium métallique Se^1 de teinte gris noire; cristallisant dans le système hexagonal.

2° Le sélénium de formule Se^2 .

3° Le sélénium monoclinique Se^3 isomorphe du soufre monoclinique S^3 avec lequel il forme parfois des cristaux mixtes tels les cristaux naturels de l'île Vulcano.

4° Le sélénium amorphe obtenu soit par précipitation de la solution aqueuse, soit par refroidissement brusque du sélénium fondu et fortement chauffé.

Cette variété seule nous intéresse car c'est d'elle que l'on part pour préparer l'électrosélénium colloïdal.

Les propriétés chimiques de ce corps ne rentrent que fort peu dans le cadre de cette étude. Nous rappellerons toutefois la grande analogie existant entre le soufre et le sélénium qui présentent avec l'oxygène et l'hydrogène les mêmes réactions. A l'acide sulfureux So^3H^2 correspond l'acide sélénieux SeO^3H^2 . A l'acide sulfurique So^3H^2 correspond l'acide sélénique SeO^3H^2 . L'anhydride sélénieux Seo^2 correspond à l'anhydride sulfureux So^2 et l'hydrogène sélénié H^2Se à l'hydrogène sulfuré H^2S . De même combiné avec les métaux le sélénium donne des séléniures analogues aux sulfures.

En thérapeutique le sélénium est à l'heure actuelle employé sous la forme colloïdale.

On sait que l'état colloïdal d'un métal ou d'un métalloïde est caractérisé par une suspension de particules infiniment petites soumises à des mouvements « browniens » rapides. La division de la matière, obtenue par voie chimique ou mieux par voie électrolytique est extrême.

Quand on regarde une goutte de liquide tenant en suspension des particules infinitésimales avec un microscope grossissant de 300 à 500 fois, on voit que les particules sont animées d'un mouvement de trépidation. Ces mouvements, qu'on désigne sous l'appellation de « browniens » du nom de Brown qui les signala le premier, sont essentiellement irréguliers; ils se composent de vibrations rapides autour d'une position moyenne, vibrations accompagnées de rotation. Ils sont intenses quand la particule a des dimensions de l'ordre du micron; encore perceptibles pour des particules plus grosses, ils sont plus vifs pour des particules ultra-microscopiques.

On admet aujourd'hui que les métaux et métalloïdes colloïdaux présentent des propriétés catalytiques et agissent dans l'organisme comme de véritables ferments. Par leur seule présence, ils provoquent ou excitent certaines réactions chimiques et biologiques: on démontre facilement

que ces propriétés diffèrent essentiellement selon la nature du métal ou du métalloïde.

André Lancien, ainsi que M^{me} et M. Victor Henri, préparèrent presque en même temps pour la première fois l'Electrosélénium colloïdal. Girard, dans sa thèse inaugurale, mentionne les différents procédés employés. Ce sont :

1° La réduction de l'anhydride sélénieux par l'acide sulfureux.

2° La réduction de ce même anhydride sélénieux par l'hydrate d'hydrazine.

3° L'électrolyse avec une cathode de sélénium et une anode de platine d'une solution neutre d'oxyde de sélénium.

Les deux premières méthodes, purement chimiques, ont donné des particules très grosses, de 80 à 30 microns, fort instables et de grosseur variable dans une même solution. Le troisième procédé, méthode de préparation électrolytique, donne les meilleurs résultats : la solution est très stable, isotonique, ne se modifie pas par la lumière, la chaleur, ni les électrolytes. Elle présente un grain très fin d'environ 6 microns. Pour la purifier on soumet cette pseudosolution à une dialyse de cinq à six semaines en sacs de collodion. Le produit obtenu, titré par le procédé de dosage volumétrique de G. Rebière, contient de vingt à cinquante centigrammes par litre.

Chimiquement, comme je l'ai dit plus haut, on décrit deux variétés de sélénium amorphe : le noir et le rouge. Physiquement on obtient deux variétés colloïdales, suivant que le produit de départ est l'une ou l'autre des deux variétés chimiques précitées. André Lancien a préparé un sélénium colloïdal A, noir; Henri a préparé un électrosélénium B, rouge. Les propriétés biologiques des deux préparations sont sensiblement les mêmes.

D'une façon générale, on peut dire que le sélénium, comme tous les métaux et métalloïdes colloïdaux, stimule

les échanges généraux et provoque une polynucléose qui augmente les pouvoirs de défense de l'organisme.

En particulier, le sélénium colloïdal produit d'abord une leucopénie fugace et faible, à laquelle succède bientôt une leucocytose intense qui se maintient pendant plusieurs heures pour disparaître ensuite progressivement. Le professeur agrégé Leuret a indiqué une leucocytose allant de 7-8.000 à 11-18.000 globules blancs. Ces réactions cellulaires sont d'autant plus marquées que les doses injectées sont plus fortes.

La polynucléose est habituelle à tous les produits colloïdaux, qui augmentent par cette réaction le pouvoir antimicrobien de l'organisme. Le sélénium colloïdal possède un très faible pouvoir bactéricide. De plus il présente une toxicité presque nulle. Ceci résulte des travaux de Duhamel qui a montré que l'électrosélénium diffère essentiellement des autres produits séléniés, notamment le séléniate de soude. Cet auteur a montré qu'on ne parvient pas à déterminer la mort d'un animal même en introduisant directement dans son système circulatoire des doses relativement considérables. Ainsi il a injecté à un lapin 285^{cc} de sélénium colloïdal en 57 jours et l'animal n'a jamais présenté ni troubles ni réactions. Les animaux soumis à ces injections voient leur poids augmenter régulièrement, tout en présentant les oscillations habituelles. Il en est de même pour les tout jeunes animaux qui traités en pleine période de croissance ne présentent aucun trouble de leur développement physiologique normal. Les fonctions organiques digestives, sexuelles et rénales ne sont nullement modifiées. Victor Henri a montré que la majeure partie du sélénium injecté se fixe dans le foie et le sang après élimination de l'excès par les urines. On le retrouve aussi dans les os, le poumon, le cœur, les glandes surrénales et les organes génitaux, mais il n'a pas pu être décelé dans les muscles, les reins, la rate, le thymus, la glande thyroïde ni le cerveau.

Duhamel et Rebière ont étudié l'action du sélénium sur l'excrétion urinaire; ils ont noté que la quantité d'urine ne change pas, que la densité augmente au début, que la coloration n'était pas influencée, que l'excrétion d'urée pouvait aller jusqu'au double du taux normal. De même, le taux des phosphates, des chlorures, de l'acide urique et des corps xantho-uriques est plus élevé.

Le sélénium colloïdal semble avoir une affinité particulière sur les cellules cancéreuses. J'examinerai cette hypothèse dans les deux chapitres suivants, en analysant les observations cliniques et en critiquant les conclusions qu'elles imposent.

CHAPITRE II

Étude clinique du traitement sélénié anti-cancéreux.

Depuis 12 ans que l'électrosélénium est entré dans la pratique du traitement du cancer, on pourrait croire que de nombreuses observations cliniques ont été publiées. Je fus très surpris de ne pouvoir rassembler que 68 cas. J'admets cependant que le nombre des malades traités par l'électrosélénium est infiniment plus grand.

A ces 68 observations de cancer, je dois ajouter deux cas dans lesquels le sélénium fut administré sous forme de séléniat de soude; et un autre cas de M. le Professeur agrégé Micheleau qui ne concerne pas un cancer, mais que je relaterai cependant pour d'autres raisons. Enfin je connais trois observations de tumeurs, autres que cancéreuses, dans lesquelles le sélénium est mentionné comme moyen thérapeutique.

Au point de vue de la localisation du cancer, je relève :

16 fois l'estomac et l'utérus;

12 fois le sein;

6 fois la peau;

4 fois la bouche, la langue, l'estomac avec le foie;

2 fois le rectum, l'abdomen, la plèvre.

Si nous considérons maintenant ces 68 observations au point de vue des résultats, nous pouvons les classer en trois catégories. A savoir : la première qui comprend tous les cas dans lesquels le sélénium fut inactif ou néfaste; la seconde qui renferme les cas légèrement ou partiellement améliorés; la troisième qui fait état des succès plus ou moins complets et définitifs. Si l'on compare le nombre

des cas compris dans chaque catégorie, on trouve dans la première le chiffre 20; dans la seconde le chiffre 11 et dans la troisième le chiffre 37; de sorte que la proportion entre les résultats négatifs et les résultats partiellement ou totalement positifs est de 20 à 48.

A présent, je vais examiner de plus près les différentes observations cliniques en mentionnant tout d'abord les deux cas traités par Delbet à l'aide de séléniate de soude.

Delbet, Moquot, Herrenschmidt et Mock, dans leur communication à la Société pour l'étude du cancer, rapportent qu'ils ont injecté à deux malades une solution de 4 grammes de séléniate de soude pour 5 grammes d'eau additionnée d'une autre solution de 2 grammes de fluorescéine dans 5 autres grammes d'eau.

Chez une de ces malades, atteinte de cancer du sein ulcéré, ils firent une injection de 1^{cc} de cette solution dans la partie de la tumeur située en avant et en haut de l'ulcération. Huit jours après ils appliquèrent sur cette ulcération une mèche imbibée de la solution. Le même pansement fut refait deux jours plus tard. Il se forma dans la suite un petit abcès qui se vida par l'ulcération. Vingt jours après, on notait en arrière de la partie ulcérée un gros noyau infiltrant la peau, noyau manifestement cancéreux. Le séléniate de soude qui, d'ailleurs avait déterminé des phénomènes d'intoxication grave, n'a eu, dans ce cas, aucune influence sur l'évolution de la tumeur, et l'effet a plutôt été fâcheux.

Les mêmes auteurs essayèrent le même traitement chez un malade présentant une tumeur du cou et chez qui avait été pratiqué une opération incomplète en raison de l'étendue de la lésion. Malgré le traitement à la quinine, la tumeur était devenue énorme, présentant une infiltration diffuse allant de la mastoïde à la clavicule avec de nombreuses et vastes ulcérations. Un pansement de ces ulcérations profondes fut fait avec des mèches imbibées de séléniate de soude. Ce pansement détermina des douleurs

si vives qu'il fallut avoir recours à la morphine. Deux jours plus tard, il semblait que l'ensemble de la tumeur était devenu plus souple. Les auteurs injectèrent alors dans la partie supérieure de la tumeur 1^{cc} de leur solution et refirent le même pansement. Trois jours après, ils injectaient à nouveau dans toute la périphérie environ 10^{cc} de la solution de 10 grammes de séléniate de soude dans 20 grammes d'eau additionnée de 10^{cc} de la solution de fluorescéine. Le pansement fut refait avec la même solution et le malade reporté dans son lit, mourait en deux heures au milieu de phénomènes asphyxiques.

J'ai cité ces deux observations pour montrer l'extrême toxicité du séléniate de soude aujourd'hui abandonné. Ainsi que le démontrent la plupart des observations que j'ai pu recueillir, le sélénium colloïdal ne présente pas tous ces dangers. Il ne faudrait néanmoins pas croire qu'il est toujours inoffensif et toujours bien supporté. J'en veux prendre pour preuve le cas suivant publié par MM. le Professeur J. Carles et le Docteur Viéron.

OBSERVATION I

(Drs J. CARLES et VIÉRON. — *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 1916.)

Une malade opérée pour carcinome du sein, fait, dix mois après, une localisation du côté de son gros intestin et de son péritoine, avec crise d'occlusion intestinale partielle; elle est immobilisée complètement pendant deux mois et a des crises douloureuses intolérables. Grâce à une dizaine de piqûres de sélénium, elle se remet et reprend sa vie mondaine pendant quatre mois. Malheureusement, la généralisation se poursuit; une nouvelle localisation se déclare du côté de la colonne vertébrale et la malheureuse ne tarde pas à succomber. Point très important à noter, à la suite de la première série de dix piqûres, en raison de l'amélioration vraiment remarquable obtenue, nous essayâmes de poursuivre le traitement, mais cela devint

très rapidement impossible : la malade qui, au début, supportait merveilleusement une piqûre de 5^{cc}, se mit à faire, peu à peu, une intolérance absolue et telle, qu'elle ne pouvait même plus supporter une injection de 1/4^{cc}. Cette dose tout à fait minime suffisait à produire une hyperthermie de 40° et 41° avec douleurs intenses, vomissements, transpirations profuses, vertiges, tendances syncopales, si bien qu'il a fallu y renoncer tout à fait.

Voici donc une malade pour qui, une dose minime de sélénium colloïdal devint rapidement toxique, provoquant de l'hyperthermie, des vomissements, des sueurs et des vertiges avec tendances syncopales.

D'autres auteurs ont noté des manifestations identiques. Ainsi, Delbet rapporte le cas d'une malade traitée habituellement par des applications de radium. Un jour, où les tubes de radium n'étaient pas disponibles, on fit une injection intra-veineuse de 6^{cc} de sélénium colloïdal. La température au moment de l'injection était de 37°. Deux heures après la malade eut un frisson. La température monta brusquement à 40°, s'accompagnant d'ébauches de convulsions et de sueurs profuses. Chez une autre malade, le même auteur note de la fièvre et des vomissements après une seconde injection. Girard, dans sa thèse inaugurale, rapporte l'observation d'une malade qui réagit à chaque piqûre un peu plus fortement qu'à la précédente, malgré la diminution de la dose injectée, il signale du délire chez sa malade et est obligé de cesser le traitement.

Notons en passant que tous ces malades étaient extrêmement cachectiques.

Puisque je signale la toxicité possible du sélénium colloïdal, je veux encore attirer l'attention sur quelques complications.

Delbet a publié l'histoire d'un malade atteint d'une récursive d'épithélioma du creux poplité. On fit huit injections de sélénium colloïdal radio-activé dans la tumeur; trois

fois on appliqua en outre du sélénium colloïdal sur l'ulcération qu'elle présentait. Après la cinquième injection, on notait une rougeur œdémateuse autour de la région injectée. Le lendemain, il y avait un abcès gazeux à la partie externe de l'ulcération. A la suite des deux dernières injections, on remarquait au bout d'une semaine, que la tumeur avait fait des progrès rapides, beaucoup plus marqués dans son segment supérieur, traité au sélénium.

Le professeur Carles cite l'observation d'un homme atteint d'épithélioma de la langue avec grosse adénopathie cervicale. Huit piqûres ne provoquent aucune sédation de la douleur, aucune amélioration. Après la dernière piqûre dans la masse ganglionnaire, on note une fonte rapide de celle-ci, le malade fait de l'hémiplégie et meurt en quelques heures dans le coma. Carles a noté une parésie vésicale et rectale après la quatrième piqûre chez une malade ayant une récurrence costale d'un cancer du col utérin. Chez une autre malade atteinte d'un squirrhe inopérable du sein, la mort survient vingt quatre heures après la seconde injection de sélénium colloïdal.

Parmi les observations que mon maître, M. le Professeur agrégé Micheleau a publié, se trouve un cas dans lequel le sélénium colloïdal resta sans influence sur le cancer. Voici cette observation :

OBSERVATION II

(Dr P.-E. MICHELEAU. — Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, 1924. — Séance du 20 Juin.)

Au mois d'avril 1915, je fus appelé à voir à Biarritz Mme P., âgée de 56 ans qui avait été amputée du sein gauche pour cancer par M. le professeur Bégouin à la fin du mois de novembre précédent. Récidive dans la cicatrice avec phlébite ou compression de la veine axillaire. Je prescrivis des injections intramusculaires de sélénium colloïdal, mais le résultat fut abso-

lument nul. Les accidents continuèrent leur marche implacable, habituelle au cancer, et la malade succomba dans le courant du mois d'août.

Cette observation ne présente rien de particulier, si ce n'est qu'elle montre bien que le sélénium est, dans certains cas, absolument inactif sur la tumeur. Des observations semblables ont été publiées par Delbet, Girard, Mademoiselle Popov et d'autres.

Par contre, il existe d'incontestables améliorations, dans lesquelles le sélénium colloïdal a eu nettement de l'action sur la tumeur cancéreuse. Voici, à ce sujet, une belle observation de M. le Professeur agrégé Micheleau.

OBSERVATION III

(D^r MICHELEAU. — Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, 1924.)

Le 17 décembre 1913, je faisais opérer par mon très distingué collègue, le D^r Lacouture, Mme C., âgée de 67 ans, d'un carcinome du sein gauche, que nous avions été d'accord l'un et l'autre à diagnostiquer tel. Le 6 janvier 1914, Mme C. quittait la maison de santé, chirurgicalement guérie.

Trois mois après, j'étais rappelé auprès d'elle. Je la trouvais se plaignant beaucoup de la plaie opératoire : la peau était tendue et un peu luisante, la région était turgescente dans presque la totalité de son étendue; le membre supérieur, de l'aisselle jusqu'à la main, était fortement œdématié; sous la peau se dessinaient de grosses veines qui se réunissaient à celles de la région mammaire pour dessiner un lacis anormalement hypertrophié. Douleurs spontanées et provoquées très vives. Aucune modification du poumon ni d'aucun viscère. Peu ou pas de fièvre. Santé générale un peu anémiée.

Je fus très alarmé et me crus autorisé à porter le diagnostic de récidive du cancer primitivement enlevé, avec phlébite cancéreuse axillaire. Venant de lire quelques travaux assez récents sur les bons effets du sélénium dans le traitement du cancer des souris, je conseillai de recourir à des injections

intra-musculaires d'une ampoule de 2 1/2^{cc} d'électrosélénium. Ces injections furent pratiquées tous les deux jours. Les accidents s'atténuaient peu à peu pour disparaître après une série de douze injections. Ils ne se sont jamais reproduits depuis. Mme C. vit encore et jouit d'une très bonne santé.

Je dois à l'amabilité de mon maître M. le Professeur agrégé Micheleau l'histoire inédite d'une malade qui ne profita peut-être pas d'une façon aussi absolue du traitement de son cancer par le sélénium colloïdal pour paraître guérie de son mal, mais qui néanmoins s'améliora d'une façon telle qu'elle a pu, dans la suite, subir une intervention chirurgicale.

OBSERVATION IV (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Professeur agrégé MICHELEAU.)

Mme P., âgée de 44 ans, me fait appeler le 4 février 1924. Elle présente une tumeur du sein droit pour laquelle elle suit depuis environ un an un traitement radiothérapique. Trouvant que depuis quelques semaines cette tumeur grossit et devient douloureuse, elle se décide à me la montrer.

Je trouve une tumeur du sein droit présentant tous les caractères cliniques classiques d'un cancer avec rétraction de la peau et rétraction du mamelon. Les ganglions du creux axillaire sont pris eux aussi.

Je conseille à la malade de faire procéder le plus rapidement possible à l'amputation du sein avec curage de l'aisselle. Sur son refus formel, j'institue immédiatement un traitement par injections intra-musculaires d'électrosélénium. Le traitement a pour résultat immédiat d'atténuer les douleurs et de faire regresser l'adénopathie axillaire. Il est constitué par des séries de 12 piqûres faites consécutivement tous les 2 jours à raison de 3 par semaine. Chaque série est séparée de la suivante par un intervalle de un mois. Il est ainsi fait jusqu'au mois de juillet suivant 3 séries de 12 piqûres chacune, chaque série détermi-

nant une amélioration nette de la tumeur et surtout des ganglions, sans en amener la disparition complète toutefois.

Au mois de juillet, sur mon instance, la malade se décide à subir l'ablation du sein que je lui avais déjà conseillée à maintes reprises.

Je refais alors une nouvelle série de 6 injections. La cicatrisation se fait très normalement.

Depuis cette époque, rien d'anormal ne s'est manifesté, ni localement, ni dans l'état général de Mme P.

La biopsie et l'examen histologique de la tumeur n'ont point été faits. Toutefois après l'ablation il a été pratiqué dans la tumeur différentes coupes revêtant l'aspect macroscopique d'un épithélioma squirrheux.

Il est indiscutable que cette observation est bien trop récente pour présumer du résultat définitif, chez cette malade, du traitement sélénié anti-cancéreux. Les résultats obtenus jusqu'à ce jour sont néanmoins du plus haut intérêt.

OBSERVATION V

(Dr MICHELEAU. — Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, 1924.)

Au mois de février 1922 j'étais consulté par Mme B., âgée de 45 ans, parce que son sein droit avait beaucoup grossi depuis 3 à 4 mois, sans aucune raison d'ailleurs, et commençait à lui faire mal depuis quelques jours. Elle me déclarait avant tout qu'elle ne voulait pas entendre parler d'intervention chirurgicale et qu'elle aimerait cent fois mieux mourir que de seulement consentir à voir un chirurgien : les femmes ont parfois de ces idées auxquelles il convient de ne point s'arrêter trop!...

Mon examen me fit porter le diagnostic clinique de cancer du sein, de cancer très probablement encéphaloïde même, avec retentissement sur les ganglions axillaires. Malgré ce que venait de me déclarer si énergiquement la malade, je parlai de la grande probabilité, de la quasi certitude même d'une

intervention chirurgicale, de la nécessité de voir un chirurgien, de l'utilité d'une biopsie. Le tout fut refusé avec la même énergie et la demande habituelle me fut faite de « faire fondre » la grosseur avec quelque pommade ou quelque traitement médical.

Sans beaucoup de conviction et en insistant à nouveau sur son insuccès probable et la nécessité où la malade serait certainement de subir une intervention chirurgicale, après quelques jours dangereusement perdus, je commençai un traitement par l'électrosélénium à raison d'une ampoule de 2^{cc} 1/2 tous les deux jours. J'eus l'agréable surprise de voir les accidents s'amender peu à peu, la tumeur disparaître progressivement en même temps que les ganglions. Après une série de douze injections, le sein avait repris sa forme, ses dimensions et sa consistance normales et les ganglions avaient disparu. Je refis après un mois de repos une série supplémentaire de six ampoules. J'ai revu la malade il y a quelques jours; son sein est demeuré normal depuis deux ans passés que je l'ai ainsi traitée.

OBSERVATION VI (Inédite)

Due à l'obligeance de M. le Docteur BARADA, de Betz (Oise).

M. F., âgé de 70 ans, me fait appeler le 24 septembre 1920 pour digestions pénibles, asthénie et anémie prononcée. Je constate au creux épigastrique, un peu à gauche, une tuméfaction de la grosseur d'une petite mandarine.

Je commence les injections de sélénium le 10 octobre 1920 et je les continue à raison de 3 par semaine pendant 1 mois. Le 27 octobre 1920, la tuméfaction n'était plus perceptible à la palpation. J'ai continué et je continue encore les injections de sélénium et mon malade vit et ne souffre pas de son estomac.

OBSERVATION VII (Inédite)

(Due à l'obligeance de M. le Docteur BARADA.)

M. R., âgé de 72 ans, fait appeler mon remplaçant le 27 juillet 1923 et le diagnostic de cancer de l'estomac est porté. Je revois le malade le 6 août et je trouve un homme déprimé, ayant des douleurs violentes à la pression au niveau du creux épigastrique, vomissant et ne pouvant supporter qu'un peu de lait coupé d'eau de Vichy.

Je commence les injections intra-musculaires de sélénium le 14 août. Le 17 août, quand je le revois, le malade est transformé. Il demande à manger et depuis ce jour l'état général et l'état local ne laissent plus rien à désirer.

J'ai fait 7 injections en août 1923, 6 en septembre, 3 en novembre, 1 en décembre, 1 en janvier et 1 en février 1924. Depuis le malade a refusé tout traitement et continue à bien se porter.

Le nombre des succès partiels est beaucoup plus grand. J'entends par succès partiels, une amélioration incontestable mais passagère, la suppression de certains phénomènes concomitants du mal. Et ces succès, quoique précaires, doivent être considérés quand même comme des résultats en faveur du traitement du cancer par le sélénium colloïdal.

Qu'on lise par exemple cette belle observation du professeur Carles.

OBSERVATION VIII

(CARLES et VIÉRON. — *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales*,
Bordeaux, 1916.)

Un homme nous arrive, le 6 septembre 1912, avec une tumeur épigastrique du volume d'une grosse pomme; son teint est cachectique, jaune paille, son amaigrissement a été rapide depuis six mois, son asthénie est complète, son anorexie

absolue; il vient de faire à trois reprises d'abondantes hématuries marc de café.

La première piqûre de 5 " de sélénium colloïdal détermine chez lui une forte poussée de fièvre qui persiste encore le lendemain et qui contraste avec son hypothermie habituelle.

Dès la seconde piqûre, retour partiel de l'appétit et augmentation du poids de 1 kg. Le 26 septembre, le malade, après cinq piqûres, se sent tellement amélioré qu'il déclare ne plus vouloir rester à l'hôpital et veut à tout prix reprendre son métier de cordonnier.

Détail piquant, qui montre bien quelle a été la transformation de ce malade : quand il revient chez lui, il trouve sa maison vide; sa femme, convaincue au moment de son entrée à l'hôpital qu'il n'avait plus que quelques jours à vivre, était partie avec un ami et le mobilier. Les dernières forces du malheureux s'employèrent pendant plusieurs semaines à tenter une action en divorce.

Malheureusement, la cessation du traitement fut tellement préjudiciable au pauvre homme qu'il rentra de nouveau à l'hôpital au milieu de novembre, mais cette fois pour y mourir. L'autopsie permit de constater un vaste cancer de l'estomac, avec généralisation du côté du foie.

Nous sommes ici en présence d'un malade atteint de cancer de l'estomac, diagnostic vérifié par l'autopsie. Chez cet homme le traitement par le sélénium a eu pour résultat de remonter l'état général du malade de telle façon qu'il eut l'illusion de la guérison. Il est permis de se demander quel aurait été le résultat définitif si le traitement avait été prolongé.

M. le professeur Carles a encore traité un cas de cancer primitif de la plèvre; l'amélioration produite par 27 piqûres fut aussi très importante. Dans un autre cas de cancer de l'estomac, sous l'influence des injections de sélénium l'amaigrissement s'arrêta, l'alimentation put être reprise et la malade qui paraissait vouée à une mort prochaine, bénéficia d'une longue survie.

A ces différentes observations, M. le Professeur J. Carles en ajoute deux autres dont les résultats furent un peu moins brillants : l'une concerne un cancer de l'utérus inopérable; l'autre un cas de carcinomatose abdominale, dans lesquels le sélénium a permis d'obtenir une légère amélioration.

Parmi les observations que Girard a rassemblées dans sa thèse il s'en trouve une qui montre, sinon une guérison, du moins une notable amélioration d'un cancer de l'utérus. La malade dont il s'agit a reçu au total 19 injections de sélénium colloïdal. On note l'amélioration de l'état général, la disparition des œdèmes, le retour de l'appétit, un état cachectique beaucoup moins prononcé, l'augmentation du poids : 4 kgs en un mois. Du côté de la tumeur elle-même, on constate la disparition à peu près complète des pertes et la disparition de douleurs à partir de la troisième injection.

La disparition des douleurs est un phénomène qu'on observe très fréquemment quand on traite des cancéreux avec du sélénium colloïdal. Sur 10 observations, Girard la signale spécialement 4 fois; Carles, sur 10 cas également la note 2 fois. Les observations du professeur Carles sont très démonstratives à ce sujet; j'ai déjà reproduit l'une d'elles (voir Obs. I). Voici maintenant l'autre :

OBSERVATION IX

(Docteurs CARLES et VIÉRON.— *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales*, Bordeaux, 1916.)

Dans un de nos cas de cancer de la langue l'action du sélénium, au point de vue sédation des douleurs, fut telle que la veille de la mort le malade refusait la morphine dont on était obligé, avant le sélénium, d'user largement; il déclarait que grâce à ses nouvelles piqûres les douleurs étaient devenues négligeables. Cependant, la dégénérescence cancéreuse était telle qu'un matin la sœur de service nous porta dans une cuvette la langue de ce malheureux, détachée et comme amputée par le processus cancéreux.

Mais à côté de ces cas vraiment remarquables de sédation de la douleur, il y en a d'autres dans lesquels le sélénium resta absolument inactif. Girard, M^{lle} Popov, Delbet et Carles en ont rapporté des exemples.

A côté de la suppression de la douleur, les auteurs ont signalé surtout la fonte rapide des ganglions. Quand Thiroloix et Lancien firent la première communication qui fut alors le point de départ du traitement actuel du cancer par le sélénium, le trait principal de leur observation était précisément la fonte ganglionnaire. « Après les premières injections, disent-ils, il nous a paru que les adénopathies se rétractaient. »

Le même phénomène est signalé dans l'observation de Netter, quoiqu'il se présente d'une manière un peu particulière. Il s'agit d'un homme atteint d'un cancer du rectum et qui souffrait d'une adénite inguinale double suppurée. Trois semaines après la première injection, les orifices de la masse ganglionnaire étaient totalement obstrués et la masse qui occupait toute la région inguinale gauche avait beaucoup diminué de volume.

La fonte ganglionnaire est également mentionnée dans les observations de Micheleanu et de Carles, observations que nous avons relatées plus haut.

Ces observations ainsi qu'on a pu s'en rendre compte sont de valeur fort inégales. Je n'ignore pas qu'on peut reprocher à la plupart de ne pas s'appuyer sur les vérifications du laboratoire. La biopsie, lorsqu'elle peut-être faite, est évidemment une preuve irréfutable, mais il ne faut pas oublier que trop souvent, hélas, les recherches de laboratoire ne peuvent pas être pratiquées, soit que le malade refuse l'intervention, soit qu'il soit éloigné de tout centre scientifique, soit même que la situation de l'organe atteint soit inaccessible à nos faibles moyens. Et alors il faut se contenter du diagnostic clinique, de la clinique qu'illustrèrent si brillamment les Laennec et les Trousseau. « Le

Temps n'est pas loin encore, dit M. le Professeur Micheleau, où l'examen clinique était considéré comme doué de quelque valeur, d'une valeur assez considérable pour avoir permis d'écrire toute la nosologie. »

A ces observations, j'en ajoute une dernière de M. le Professeur Micheleau, observation qui, quoique ne concernant pas une tumeur cancéreuse, présente toutefois le plus haut intérêt.

OBSERVATION X

(Dr MICHELEAU.— Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, 1924.)

Dans le courant de janvier 1924, je fus appelé à voir un homme âgé de 66 ans qui présentait des accidents d'occlusion intestinale. Ceux-ci furent rapportés à une appendicite et ne tardèrent pas à s'amender. Mais il persista de la sensibilité de la fosse iliaque droite et, dans les mois qui suivirent, je vis avec son médecin ordinaire, se développer peu à peu, lentement, une véritable tumeur occupant la profondeur de la fosse iliaque droite d'abord, s'étendant ensuite vers la partie médiane du ventre, ensuite s'enfonçant progressivement vers le petit bassin, en même temps que la fosse iliaque se dégageait, donnant deux fois encore une crise d'occlusion, appuyant sur la vessie et occasionnant des crises de dysurie et de pollakiurie, occasionnant aussi quelques épreintes et un peu de ténesme intermittents. Etat général relativement bon, sauf amaigrissement résultant surtout des restrictions alimentaires conseillées au malade à l'ordinaire gros mangeur.

Après quelques hésitations, j'ai cru devoir maintenir comme diagnostic celui que j'avais primitivement porté, soit péritonite enkystée, abcès péritonéal d'origine appendiculaire probable. Une radioscopie pratiquée le 10 avril 1924 a bien montré qu'il existait sur le trajet du gros intestin, à l'union du rectum et de l'anse sigmoïde, un obstacle qui rétrécissait son calibre et s'opposait au passage du lavement bismuthé, mais qu'il était relativement facile à celle-ci de franchir, sans pouvoir cependant fournir le moindre renseignement sur la

nature de cet obstacle. Je crus devoir éliminer le diagnostic de cancer de l'intestin à cause du peu de retentissement relatif sur l'état général, au point de vue anémie surtout, à cause encore des périodes relativement longues de mieux-être entrecoupées de périodes de douleurs et d'aggravation des accidents, des temps d'arrêts et même d'amélioration de la maladie au lieu de la marche progressivement et implacablement fatale du cancer lorsqu'il a une fois manifesté son existence.

Le malade refusant obstinément toute intervention chirurgicale, je me crus autorisé à conseiller qu'on lui fit une série d'injections d'électrosélénium. On en fit 18 en trois séries de 6 chacune, des premiers jours de mai au 20 juin. Nous avons vu la tumeur, qui était grosse à peu près comme un poing d'adulte, plutôt même un peu plus, diminuer peu à peu en même temps que le malade souffrait moins et de son rectum et de sa vessie. Il est vrai d'ajouter que, entre temps — et ce me parut un élément de plus en faveur de mon diagnostic — il avait présenté les signes d'une évacuation de son abcès par sa vessie, soit de l'hématurie qui cessa après très peu de jours et de la pyurie qui dure encore. Aujourd'hui la tumeur est devenue difficile à trouver par la palpation profonde de l'abdomen; elle possède à peine le volume d'une mandarine.

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue; elle mérite une discussion sérieuse. Mais je crois que cette discussion trouvera mieux sa place dans le chapitre suivant qui contient la critique de la méthode et des résultats du traitement sélénié anti-cancéreux.

CHAPITRE III

Critique de la méthode et des résultats du traitement du cancer par le Sélénium colloïdal.

Le sélénium colloïdal ne peut être incorporé à l'organisme malade que par des injections. Plusieurs modes d'injections s'offrent au clinicien. Nous citerons l'injection loco dolenti, ou dans son pourtour immédiat; l'injection sous-cutanée; l'injection intra-musculaire et enfin l'injection intra-veineuse.

L'injection directe dans la tumeur ou dans ses environs immédiats ne peut être exécutée que si la tumeur est assez facilement accessible. Le cas se présente très fréquemment.

L'injection directe dans la tumeur ou dans ses environs immédiats a été faite plusieurs fois, notamment par Delbet, Mocquot, Herrenschmidt et Mock. Ces auteurs ont noté qu'une fois l'injection fut suivie d'une sensation de malaise général et de vomissements. Deux jours après la première piqûre, il y eut un petit abcès superficiel d'où ils firent sortir du pus et du sélénium. Ni dans un l'un ni dans l'autre de ces cas, ces injections ne paraissent avoir eu une influence quelconque sur l'évolution de la tumeur.

Dans un autre cas, que j'ai relaté précédemment, les mêmes auteurs ont obtenu, par cette méthode, l'apparition d'une rougeur œdémateuse autour de la région injectée et la formation d'un abcès gazeux.

On peut donc conclure que l'injection du sélénium colloïdal dans la tumeur ou dans son pourtour immédiat n'est d'une part suivie d'aucun meilleur résultat, d'autre

part elle peut provoquer des accidents fâcheux. Elle n'est donc pas à conseiller.

L'injection sous-cutanée du sélénium colloïdal serait d'une facilité extrême, comme toute injection sous-cutanée. Mais nous savons que d'une façon générale il n'est pas prudent d'injecter un colloïde directement sous la peau et la tentative de Delbet, la seule dont nos observations fasse mention, fut si douloureuse que ni la malade ni le médecin ne voulurent jamais recommencer.

L'injection intra-musculaire paraît être la méthode de choix. L'injection se fait de préférence dans les muscles de la fesse. Habituellement cette injection n'est suivie d'aucune réaction. Toutefois, Girard, dans un cas, a noté, trois heures après la première piqûre, un léger frisson, et chaque fois une élévation de température le soir même, élévation variant entre 1° et 1° 1/2. Un endolorissement général, mais peu accusé, de la fesse piquée est la réaction habituelle de l'injection intra-musculaire.

L'injection intra-veineuse est plus délicate que l'injection intra-musculaire. Elle était de règle dans les premiers temps du traitement sélénié anti-cancéreux et dérivait directement des travaux de Wassermann. Mais dès le début, les cliniciens ont noté une grosse réaction générale. Ordinairement, trois quarts d'heure à une heure après la piqûre, un frisson plus ou moins violent, plus ou moins souvent répété fait son apparition. Il dure une demi-heure environ suivi peu après d'une élévation de la température de 1 à 2 degrés. La réaction est d'ordinaire plus forte après la première piqûre, l'organisme s'accoutumant dans la suite au médicament.

Aujourd'hui, l'injection intra-veineuse du sélénium colloïdal est presque entièrement délaissée. La pratique a montré que l'injection intra-musculaire était simple et efficace, tout en présentant le minimum de risques. Elle doit être de rigueur.

L'action du sélénium dans l'organisme fait l'objet de discussions passionnées. Agit-il comme les métaux colloïdaux? Agit-il sur la tumeur elle-même? Agit-il sur les éléments inflammatoires?

Avant d'examiner toutes ces questions, je dois revenir sur la question de la toxicité. J'ai montré dans le chapitre précédent que le séléniate de soude et, en général, toutes les préparations de sélénium, étaient très toxiques. Par contre, le sélénium colloïdal possède une toxicité pour ainsi dire nulle. Dans quelques cas exceptionnels, probablement chez des sujets particulièrement susceptibles, ou préalablement sensibilisés comme la malade du professeur Carles, affaiblis quelquefois par la maladie, le sélénium colloïdal aux doses classiques, peut devenir toxique, provoquer de l'hyperthermie, des vomissements, des vertiges, des sueurs, de l'intoxication grave et même mortelle.

Ceci dit, je vais aborder la question de savoir comment agit le sélénium. Si nous groupons les différentes observations cliniques au point de vue du résultat, nous voyons que le sélénium semble guérir, améliorer ou bien est inactif. Si maintenant nous examinons de plus près les différentes observations, nous remarquons que la guérison ou l'amélioration notable est obtenue chez des malades peu touchés par le mal, c'est-à-dire dont la lésion est en quelque sorte localisée ou réduite à peu de chose par une intervention chirurgicale préalable. Nous notons encore que tous les cancéreux avancés, cachectiques, ne retirent aucun bénéfice du sélénium ou même en obtiennent un résultat fâcheux. Cela ressort nettement des observations de M. le Professeur agrégé Michelet, des constatations faites par M. le professeur Carles, des résultats entièrement nuls des trois dernières observations contenues dans la thèse de Mlle Popov et de l'ensemble du travail de Delbet, Mocquot, Herrenschmidt et Mock.

Si nous posons maintenant la question, à savoir si le sélénium colloïdal agit en tant que métal colloïdal? Il est malaisé de répondre par un oui ou par un non. D'après tout ce que nous voyons jusqu'ici, il semble que le sélénium colloïdal produit sur l'organisme les mêmes effets que les autres colloïdaux.

Le médicament produit une grosse réaction. Nous avons vu que les injections intra-veineuses étaient suivies de frissons et de fièvre. Le professeur agrégé Leuret a montré les modifications de la formule leucocytaire : il y a hyperleucocytose, la polynucléose passe de 7 et 8.000 à 11 et 18.000.

Un autre point est à noter. Il semble, d'après nos observations douteuses, ou pour mieux dire, en admettant que dans certains cas la lésion ne soit pas cancéreuse, mais purement inflammatoire, il semble dis-je, que le sélénium agit sur les lésions inflammatoires banales. C'est l'opinion de M. le professeur agrégé Michelean. En discutant une de ses observations que nous avons rapportée (voir obs. X) notre maître s'exprime ainsi : « Dans tout cancer, il n'y a pas, au point de vue anatomique comme au point de vue évolutif, que la cellule cancéreuse. Sans rechercher ici si cette cellule cancéreuse est par elle-même et primitivement une cellule infectante ou si elle le devient secondairement après avoir été infectée par un agent pathogène encore inconnu, nous pouvons considérer comme bien établi par l'observation clinique d'une part, et l'anatomie pathologique de l'autre, qu'au voisinage de cette cellule cancéreuse et quel que soit l'organe où l'emmène son hétérotopie, ou la forme en laquelle elle pousse ses anarchiques proliférations, l'organisme vivant pousse au devant et tout autour de celles-ci des amas plus ou moins compacts, des trainées plus ou moins épaisses de tissu inflammatoire dont la cellule jeune, la cellule ronde conjonctive, la cellule fondamentale du tissu conjonctivo-sanguin, comme l'appelait Mathias Duval, est l'élément essentiel ».

« Le polynucléaire qui l'accompagne dans certains cas ne doit en être considéré que comme une forme dérivée : ne provient-il pas de la même souche embryonnaire, n'est-il pas, comme elle, une simple forme ontogéniquement évolutive de la cellule mésodermique primitive dont la cellule ronde demeure le type persistant? »

« S'agit-il là d'une réaction inflammatoire de défense comparable à celles que l'on observe dans tous les foyers infectieux, ou bien comme on l'a prétendu aussi, ces amas lymphocytaires péri-cancéreux ne font-ils que préparer les tissus à leur envahissement par le cancer, sont-ils en quelque sorte des avant-gardes par lesquelles le cancer prépare cet envahissement? Il est incontestable que, cliniquement comme expérimentalement, cette réaction est d'autant mieux marquée et plus intense que la marche du cancer est elle-même plus rapide. Il ne s'en agit pas moins, et bien au contraire même, d'un acte de défense, d'actes inflammatoires dont l'intensité, ici comme ailleurs, correspond à l'intensité de l'attaque. En quoi ils ne diffèrent point des actes inflammatoires habituels ».

« Il nous paraît logique de considérer que l'électrosélénium est susceptible d'activer cette action de défense. Il ne diffère pas en cela des ferments métalliques, des métaux colloïdaux. Agit-il, comme on l'a pensé, comme les métaux colloïdaux, par destruction des cellules inflammatoires et mise en liberté d'anticorps, de ferments que contiennent celles-ci, ferments et anticorps qui viendraient ensuite exalter à la fois la prolifération des cellules inflammatoires et la sécrétion par elles d'anticorps spécifiques. Ces ferments libérés exercent-ils au contraire une action directe sur la cellule cancéreuse ou sur l'agent pathogène encore inconnu du cancer, soit en les détruisant, soit en les préparant à l'action destructive des cellules inflammatoires? Nous n'en savons rien et les idées que nous pouvons avoir là dessus demeurent hypothétiques comme demeurent hypothétiques, malgré leur séduction, bien des idées que nous pouvons avoir sur l'immunité ».

En citant les conclusions de mon maître, M. le professeur agrégé Micheleau, sur l'action du sélénium en tant que métal colloïdal, j'ai répondu à cette question et à celle de savoir si le sélénium agissait sur le tissu inflammatoire. Il me reste à répondre maintenant à la question de savoir si le sélénium agit sur les cellules cancéreuses.

Il suffirait, à mon avis, de lire quelques-unes de nos plus typiques observations pour en être convaincu. Mais il y a mieux. Thiroloix et Lancien ont examiné le produit de la fonte ganglionnaire. La bouillie, disent-ils, se montre formée de masses amorphes, incolores de cellules pavimenteuses, de cellules d'aspect endothélial à protoplasme vacuolé et à gros noyau dont la coloration est diffuse. Beaucoup de ces noyaux ont des vacuoles. Autour de ces amas épithéliaux gravitent des mononucléés et de rares polynucléés.

Le liquide est formé d'une bouillie de cellules. A l'ultra-microscope, on distingue très bien deux sortes de mouvements surtout si l'on observe successivement à l'ultra de verre et finalement à l'ultra de quartz. Dans le liquide se trouvent des particules nombreuses de sélénium colloïdal que l'on peut facilement distinguer des grains browniens ordinaires du liquide biologique par leur couleur et leur petitesse.

On retrouve ces grains dans les cellules qui semblent être bourrées de colloïde.

« L'action lytique du sélénium, dit le professeur Carles, est donc incontestable, mais à notre avis, si cette action lytique est le plus souvent utile, elle n'est pas sans s'accompagner d'une action nuisible et la mise en circulation brusque de déchets d'origine cancéreuse dans l'organisme nous paraît la cause des phénomènes de réaction violente que nous observons chez les malades traités. D'ailleurs, l'élimination de ces produits par les urines est facile à mettre en évidence par le procédé de Lesieur. Nous avons pu

constater, grâce à lui, chez nos malades cancéreux une augmentation de la toxicité des urines dès la première injection. » Et le professeur Carles montre expérimentalement l'influence des urines cancéreuses, sélénées ou non, et des urines normales sur les oursins. Il en conclut qu'il y a bien, chez les cancéreux seuls, une élimination de substances toxiques sous l'influence du sélénium, et que ces substances toxiques proviennent vraisemblablement de la masse cancéreuse elle-même, puisque l'on note en même temps du côté de celle-ci un ramollissement, une désagrégation et jusqu'à une fonte purulente.

D'après Carles, le problème de la médication sélénée paraît se poser de la façon suivante : « le médicament, lytique des cellules cancéreuses, ne sera jamais utilisé à tort et à travers, sa posologie variera en quelque sorte chez chaque malade et même en cours de chaque médication. Un malade est-il porteur d'un très petit nombre de cellules cancéreuses, comme par exemple après une intervention chirurgicale complète, on pourra sans crainte chez ce sujet employer de fortes doses de sélénium et celles-ci pourront, par leur action lytique à l'égard de quelques cellules cancéreuses restantes, écarter toute crainte de récurrence. Au contraire, s'agit-il d'un sujet porteur de grosses masses cancéreuses, de masses multiples, il serait dangereux et même impossible de faire usage de fortes doses de sélénium. Cette impossibilité n'est pas due à la toxicité du médicament, mais à son action dangereuse sur l'organisme, par suite de la mise en liberté brusque des produits cancéreux détruits ».

La dose de médicament à injecter, pour fixer les idées et au point de vue pratique, découle des travaux des auteurs. Delbet injectait 6^{cc} tous les 2-3 jours; M. Michéleau prescrit des séries de 10 piqûres de 2^{cc} 1/2 chacune tous les 2 jours; le Dr Barada procède par doses mensuelles décroissantes, 5 piqûres le premier mois, 4 le second,

3 le troisième, et 2 les mois suivants, la dose active étant chaque fois de 5^{cc}.

La dose de 5^{cc} est d'ailleurs celle qui est employée le plus fréquemment, à raison de une piqûre tous les 2 ou 3 jours.

Il est indéniable, et toutes nos observations le montrent, que le sélénium colloïdal est un bon remède contre le cancer, facile à manier, tout aussi facile à administrer et donnant de très intéressants résultats. Il doit être prescrit tôt, avant que le néoplasme n'ait pris des proportions considérables; il peut utilement précéder l'intervention chirurgicale, qui malgré tout constitue le traitement de choix. Il est inutile dans les cas avancés et ne fait alors souvent que hâter le dénouement fatal.

CONCLUSIONS

De l'étude précédente sur le « Traitement du cancer par le sélénium », se dégagent les conclusions suivantes :

1° L'électrosélénium colloïdal sera employé de préférence à tout autre composé sélénié, notamment le séléniate de soude qui possède une grande toxicité.

2° L'électrosélénium, absolument inoffensif chez le sujet sain, provoque parfois chez le cancéreux des réactions générales diverses et celles-ci sont d'autant plus accusées que le néoplasme est plus développé. Ces réactions sont presque uniquement observées lorsque le sélénium est incorporé à l'organisme par la voie veineuse.

3° Les cas de cancers limités ou pris au début, sont incontestablement ceux qui bénéficient le plus largement du traitement sélénié, tout en s'accompagnant du minimum de réactions.

L'électrosélénium est particulièrement indiqué comme complément de toute opération chirurgicale, afin de « stériliser » la plaie opératoire et d'éviter les récidives.

4° Il n'existe aucune contre indication à l'emploi de ce médicament. Cependant, chez certains sujets porteurs de volumineux néoplasmes, la fonte visible de la tumeur, mettant en liberté dans l'organisme des déchets cancéreux s'accompagne de réactions de plus en plus violentes, obligeant la cessation du traitement. Il sera donc indiqué chez les néoplasiques avancés d'employer des doses faibles et espacées.

5° L'injection intra-musculaire sera préférée à tout autre mode de traitement. Offrant des avantages sensiblement identiques à ceux de l'injection intra-veineuse, elle n'en

présente point les inconvénients. Elle ne provoque le plus souvent aucune réaction et ne s'accompagne d'aucun trouble viscéral.

6° Les métastases sont attaquées avant la tumeur primitive.

7° Le sélénium agit non seulement sur les éléments inflammatoires accompagnant tout néoplasme, mais aussi sur la tumeur elle-même dont il amène, non constamment il est vrai, une liquéfaction, une diminution de volume lente mais continue.

8° L'électrosélénium sera avantageusement employé dans les cas de néoplasmes non justiciables de la thérapeutique chirurgicale qui reste malgré tout à l'heure actuelle le procédé de choix. Il est doué de propriétés analgésiques puissantes, malheureusement inconstantes. Il diminue et même fait disparaître les écoulements et les exsudats, relève les forces du malade, allant parfois jusqu'à lui donner l'illusion de la guérison.

9° Les résultats obtenus avec l'électrosélénium sont inconstants, quelquefois même nuls.

En résumé, si le sélénium n'est point le médicament spécifique du cancer que pensait avoir trouvé Wassermann, du moins constitue-t-il un adjuvant extrêmement précieux du traitement chirurgical moderne du cancer. C'est un remède qui n'est pas à dédaigner dans les cas de lésions bien limitées, et dans les cas de récidives ou de cancers inopérables.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

E. CASSAËT.

Vu :

Le Doyen,

C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER .

Bordeaux, le 15 Janvier 1925.

Le Recteur de l'Académie,

Pour le Recteur :

Le Doyen délégué,

C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

- BILLAU. — Une nouvelle méthode de traitement du cancer. (*Monde Médical*, 25 janvier 1912).
- BLUMENTHAL (A.) — Recherches cliniques sur la thérapeutique du cancer par les colloïdes. (Soc. méd. chir. du Brabant, 1912).
- BLUMENTHAL (A.) — Les injections intra-veineuses de sélénium colloïdal électrique dans la carcinomatose. (*Journ. méd. de Bruxelles*, 8 août 1912).
- BLUMENTHAL (A.) — De la réaction fébrile consécutive aux injections intra-veineuses de sélénium colloïdal. (*Progrès méd.*, 2 août 1913, n° 31).
- BLUMENTHAL (A.) — Les résultats éloignés du traitement de la carcinomatose par l'électro-sélénium. (*Progrès méd.*, 25 nov. 1913).
- BLUMENTHAL-JACQUET. — Un cas de cancer inopérable de la petite courbure de l'estomac traité par le sélénium. (*Bulletin méd.*, 11 juin 1921).
- BOUGEANT et GALLIOT. — L'électro-sélénium dans le traitement du cancer inopérable. (*La Clinique*, 9 août 1912).
- BRAUNSTEIN (A.) — Chemotherapeutische versuche an krebskranken mittels selenjodmethylenblau. (*Berliner klin. Wochenschr.*, 16 juin 1913, n° 24).
- CADE et GIRARD. — Le sélénium dans le traitement du cancer. (*Lyon méd.*, 30 juin 1912).
- CARLES J. et VIERON. — Electro-sélénium et traitement du cancer. (*Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 1916).
- CATARROJA. — Cancer et électro-sélénium. (*Policlinica*, 1912, n° 10).
- CONSEIL. — Sur le traitement médical du cancer. (*Tunisie méd.*, 1914, n° 1).

- DAELS. — Over de warade van seleniums puitinge bij onopercerbare Neoplasmen. (*Geneeskundig Tijdschr.*, 15 nov. 1912).
- DAELS et DE SOMER. — Over de werking van Elektrosélénium. (*Geneeskundig Tijdschr.*, 15 Janv. 1913).
- DELBET, MOCQUOT, HERRENSCHMIDT et MOCK. — Essai de traitement des cancers inopérables par différents agents physiques et chimiques. (*Bull. Assoc. Fr. Etude du cancer*, 1913, p. 114).
- DUHAMEL. — Lésions histologiques dans l'intoxication par le sélénium colloïdal électrique et l'acide arsénieux. (*Soc. Biol.*, 1912).
- DUHAMEL. — Toxicité du sélénium électrique. (*Soc. Biol.*, 1912).
- DUHAMEL. — Action du sélénium sur la leucocytose. (*Soc. Biol.*, 1912).
- DUHAMEL et JUILLARD. — Localisation du sélénium colloïdal électrique dans les organes. (*Soc. Biol.*, 1912).
- DUHAMEL et REBIÈRE. — Action du sélénium colloïdal électrique sur l'excrétion urinaire. (*Soc. Biol.*, 1912).
- DURIAU (G.) et DUBUS. — Tumeur inopérable de la région lombaire; traitement par des injections intra-veineuses d'électro-sélénium. (*Echo Med. du Nord*, 12 avril 1914).
- FIESSINGER (Noël). — Le sélénium dans le traitement du cancer. (*Journal des Praticiens*, 1912).
- GALLOUEN et NOEL. — Un cas de mastite cancéreuse traitée par le sélénium. (*La Clinique*, 1912).
- GASCUEL et NETTER. — Le sélénium colloïdal dans un cas de cancer du rectum. (*Soc. Méd. Hôp., Paris*, 1912).
- GILLET et WAKELEY. — Selenium in the treatment of malignant diseases. (*Brit. J. Surg.*, 1921-22, p. 532).
- GIRARD. — Contribution à l'étude du traitement du cancer par le sélénium. (Thèse Lyon, 1912).
- JOURDAN. — Sur 3 cas de cancer traités par l'électro-sélénium. (*Soc. Sc. Méd., Montpellier*, 1912).

- LAURENT et BOHEC. — SélénioI dans le traitement du cancer. (*Province Médicale*, 1912).
- MICHELEAU. — Electrosélénium et cancer. (Soc. de Méd. et Chir. Bordeaux, 20 juin 1924).
- POPOV (Mlle) — Contribution à l'action du sélénium colloïdal électrique dans le traitement du cancer. (Thèse Montpellier, 1913).
- THIROLOIX et LANCIEI. — Action du sélénium A colloïdal sur les adénopathies cancéreuses. (Soc. Méd. Hôp., Paris, 1912).
- THOMAS. — Thérapeutique expérimentale par les produits sélénisés. (*Bull. Ass. Fr. Etude du Cancer*, 1913).
- THOMAS. — Le cancer. (Paris, 1923).
- TOUCHE. — Du sélénium colloïdal dans le traitement du cancer. (Soc. Méd. Hôp. Paris, 1913).
- TRAG. — *The Lancet*, 1914, T.I., p. 1651.
- TRINKLER. — Traitement des néoformations malignes par les solutions colloïdales des métaux lourds. (*Progrès médical*, 1912).
- VICTOR (Henri). — Action photodynamique du sélénium colloïdal. (Soc. Biol., 1912).
- WALKER. — The use of the selenium in the treatment of cancer. (*The Lancet*, 1912).
- WATSON-WILLIAM (E.) — A preliminary note on the treatment of inoperable carcinoma with selenium. (*British Med. Journal*, 11 oct. 1919).
- WASSERMANN und HANSEMANI. — Soc. Med. Berlin, 1911.
- WASSERMANN und KEYSER. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, décembre 1912.
- WEIGHARD. — The use of selenium and tellur in the treatment of carcinomatose. (*Méd. Times N. Y.*, 1921).
-

